Thromboembolische Komplikationen während der Strahlenbehandlung gynäkologischer Karzinome

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Klaus-Friedrich Hiller

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0025

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. J. Zander

Thromboembolische Komplikationen während der Strahlenbehandlung gynäkologischer Karzinome

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Friedrich Hiller
aus
München
1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. H. Graeff
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. J. Zander
Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung **24.3.1981**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Danksagung

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. Graeff, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, sowie für die großzügige Unterstützung bei meinen wissenschaftlichen und klinischen Aufgaben, die mir in so herzlicher Weise zuteil wurde.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. René v. Hugo für seine ausführliche Anleitung und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dank schulde ich auch Herrn Dr. R. Hafter und Frl. v. Brunn für die technische Hilfe im Labor.

Gewidmet meinen lieben Eltern,

meiner Mutter, die mir das Studium der Medizin ermöglichte,
meinem verstorbenen Vater, der mir als Mensch und Arzt immer Vorbild sein wird.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0. Einleitung	1
1.1. Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	1
1.2. Tumorpatienten der Gynäkologie (Tabelle 1)	2
1.3. Thromboseprophylaxe	4
2.0. Material und Methoden	6
2.1. Patienten	6
2.2. Calcium Heparin	7
2.3. SSHA-Heparinanalog	7
2.4. Aufbau der Studie	8
2.5. Protokollierung	10
2.6. Schilddrüsenblockierung	10
2.7. Der 125-J Fibrinogentest	11
2.8. Gerinnungsanalysen	12
2.9. Statistische Bearbeitung	14
3.0. Ergebnisse	16
4.0. Diskussion	33
5.0. Zusammenfassung	40
6.0. Literaturverzeichnis	42

1.0. Einleitung

1.1. Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT)

Bereits seit den Untersuchungen Virchows in der Mitte des letzten Jahrhunderts (1,2) stehen der Medizin wesentliche Kenntnisse über die Natur von Venenthrombose und Lungenembolie zur Verfügung. Es wurde erkannt, daß das Auftreten von Thrombosen drei wesentlichen Ursachen zuzuschreiben ist. Voraussetzung für die Thromboseentstehung sind Veränderungen der Gefäßwand, Veränderungen in der "Blutzusammensetzung", heute als "Hyperkoagulabilität" bezeichnet, sowie Störungen des Blutflusses, insbesondere Stasis.
Venenthrombose und Lungenembolie zählen trotz moderner Diagnostik und Therapie bis heute zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen von Krankenhauspatienten (3). Das Auftreten beider Krankheitsbilder bleibt oft klinisch unbemerkt (2) und es besteht heute kein Zweifel, daß viele Patienten sich von einer Thrombose wieder spontan erholen (5). Eine große Anzahl von Patienten entwickelt jedoch die ernstzunehmende klinische Symptomatik einer tiefen Beinvenenthrombose mit Ödemen, Druckdolenz und Umfangsvermehrung. Browse (6) zeigte mittels Lungenszintigraphie, daß kleine Lungen-emboli bei 55 % aller Patienten mit Unterschenkelthrombose nachgewiesen werden konnten. Thromboembolien können bei Risikopatienten bis zu 90 % der postoperativen Todesfälle ausmachen, falls auf eine Prophylaxe verzichtet wird (7). In einer Serie von 132 nicht selektierten Patienten der allgemeinen Chirur-

gie, die keine Thromboseprophylaxe erhielten, konnte V.V. Kakkar im Jahre 1969 mit dem 125-J-Fibrinogen-Test 40 (=30 %) Unterschenkelthrombosen nachweisen und sämtliche Befunde mittels Phlebographie bestätigen (8). Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung einer wirksamen Thromboseprophylaxe. Sie rechtfertigen die exakte Verifizierung der Thromboseinzidenz auch bei nicht operativen Patientengruppen mit bekannt hohem oder vermutet hohem Thromboserisiko.

1.2. Tumorpatienten der Gynäkologie

Venöse Thrombosen treten häufig als Folge anderer Erkrankungen auf. Insbesondere Tumorpatienten leiden unter thromboembolischen Komplikationen und Zeichen der Hyperkoagulabilität sind nahezu regelmäßig nachweisbar. Nach Operationen zeigten Patienten mit malignen Erkrankungen einen zwei- bis dreifachen Anstieg der Thromboseinzidenz gegenüber operierten Patienten ohne Malignität (Tabelle 1).
Im Plasma dieser Patienten finden sich neben aktivierten Gerinnungsfaktoren und oftmals reduzierter fibrinolytischer Aktiviät (3) auch thrombininduzierte, lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK), die unter anderem mit der Agarose Gelfiltration nachgewiesen werden können (13). 25 - 45 % der Patientinnen, die wegen gynäkologischer Karzinome operiert wurden, erlitten postoperativ eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) (10). In einer retrospektiven Studie stellten Junge und Wittenburg im Jahre 1972 fest, daß die Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose bei Tumor-Patientinnen, die eine primäre Strahlenbehandlung erhielten, deutlich niedriger

Studie	Patienten Zahl	mittl.Alter	ART DER GYN. OPERATION	THROMBOSE-INZIDENZ (%)
Ballard (9) et.al.	55	50.4	nicht maligne, versch. größere OP.	29
Walsh	100	49.8	nicht maligne, vaginale OP.	7
et.al.	117	43	nicht maligne, abdominale OP.	13
(10,11)	23	56	maligne, Cervix-Carcinom	25 !
	22	56	maligne, Total-OP	45 !
Clayton et al (12)	231	-	nicht maligne versch. größere OP	16

Tab. 1 Thromboseinzidenz nach gynäkologischen Operationen.

war und sie schlossen daraus, daß eine Thromboseprophylaxe nicht nötig sei (14). Andere Autoren beschrieben jedoch 0,8 % tödliche Lungenembolien und forderten deshalb eine Antikoagulantienprophylaxe (15).

Bis heute liegt keine Studie vor, in der mit einem zuverlässigen Test, wie zum Beispiel dem 125-J Fibrinogentest, die Häufigkeit der TVT während der Strahlenbehandlung und die Effizienz einer allgemeinen Thromboseprophylaxe festgestellt wurde. Dies ist eine wesentliche Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

1.3. Thromboseprophylaxe

Bei dem Versuch, den gefährdeten Patienten durch eine optimale Thromboseprophylaxe zu schützen, wurden verschiedene Wege eingeschlagen. U. Gruber (16) hält nur drei medikamentöse Verfahren für verantwortbar: Die Kumarin-, Heparin- oder Dextranprophylaxe.

Weitverbreitet und in der allgemeinen Chirurgie zur Verhütung von TVT hochwirksam ist die "Mini-Heparinprophylaxe" ("lowdose") mit 3 mal täglich 5000 I.E. oder 2 mal täglich 7500 I.E. Heparin subkutan verabreicht (17,18,19). Negus (20) hält sogar eine noch geringere "Ultra-low-dose" von 1 I.E. pro Kg Körpergewicht und pro Stunde für ausreichend.

Weitere dem Heparin in seiner Wirkung verwandte Medikamente wie Heparinanalog und Heparinfraktionen stehen heute zur Thromboseprophylaxe zur Verfügung.

Eine zweite Aufgabe dieser Arbeit ist es, die Effizienz einer "Mini-Heparinprophylaxe" mit der eines semisynthetischen Heparin-analogs zu vergleichen.

2.0. Material und Methoden

2.1. Patienten

An der Studie nahmen insgesamt 114 Patienten teil. Es handelte sich ausnahmslos um Patientinnen, die sich in stationärer Behandlung in der Strahlenabteilung der Klinik befanden. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 38 Jahren und 86 Jahren. Zum Zwecke der Randomisierung wurden die Patientinnen nach einem vorher ermittelten Altersmedian in eine Gruppe über 61 Jahre und eine Gruppe unter 61 Jahre aufgeteilt und die Randomisierung in den beiden Gruppen jeweils getrennt vorgenommen. Die Patientengruppen umfaßten Patientinnen mit vier verschiedenen Diagnosen, die sich auf die jeweiligen Gruppen etwa gleichmäßig verteilten (siehe Tabellen 3 und 4). Es handelte sich um Patientinnen mit Ovarial-Carcinom, Cervix-Carcinom, Corpus-Carcinom oder Vaginal-Carcinom. Insgesamt 24 Patientinnen befanden sich wegen festgestellter Rezidive in stationärer Behandlung. Sie wurden den vier Diagnose-Gruppen entsprechend ihrer Grundkrankheit zugeteilt.

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war für alle Tumorpatientinnen die Therapie mit einer kombinierten Strahlenbehandlung. Hierbei kamen durchwegs intrakavitäre Radiumeinlagen zur Anwendung deren Radium-Dosis pro Einlage bei etwa 1600 - 2000 mgeh lag (siehe auch 21). Die Radium-Liegezeit pro Einlage und damit die Zeit unbewegten Liegens für die Patientin beträgt zwischen 12 und 24 Stunden, im Durchschnitt etwa 18 Stunden. Die Radiumapplikation wird

dann bei der kombinierten Strahlenbehandlung mit mehreren Perkutanbestrahlungen im Sinne einer konventionellen Röntgentherapie verbunden.

Da ein mit radioaktivem Jod markiertes Fibrinogen verabreicht wurde, mußten alle Patientinnen mit ausgeprägter Struma oder mit bekannter Erkrankung der Schilddrüse ausgeschlossen werden. Ebenfalls Kontraindikationen der Studie waren haemorrhagische Diathesen, ausgeprägte Varikosis, thromboembolische Erkrankungen in der Anamnese sowie Antikoagulantienbehandlung.

2.2. Calcium Heparin

Zur Anwendung kam als Thromboseprophylaxe Calcium Heparin (Calciparin, Fa. Labaz, Düsseldorf). Es wurde als "lowdose" Prophylaxe subkutan in die antero-laterale Bauchdecke verabreicht (9,22). Calcium Heparin hat ein mittleres Molekulargewicht von etwa 14.300 nach einer Berechnung mittels Gel-Filtration (23). Die Aktivität von Calciparin betrug 130 Einheiten pro Milligramm, gemessen am internationalen Heparin-Standard. Die Dosis betrug 2 mal 7500 Einheiten täglich, morgens und abends. Diese Dosis wurde in zahlreichen Studien in der postoperativen Betreuung operativer Patienten der Chirurgie und der Gynäkologie als für Prophylaxezwecke ausreichend erkannt (24,25,26,27).

2.3. SSHA - Heparinanalog

Ebenfalls als Thromboseprophylaxe kam ein halbsynthetisches

Heparinanalog (SSHA, Luitpold-Werk, München) zur Anwendung. Es wurde in einer Dosis von 2 mal 5000 Einheiten täglich in gleicher Weise wie Calcium Heparin verabreicht. Es handelt sich hierbei nicht um Einheiten im Sinne des internationalen Heparinstandards, sondern um von der Firma Luitpold im eigenen Ermessen festgelegte Einheiten. Das Analog SSHA ist kein Heparin und enthält keine signifikanten Mengen von Heparin. Das Medikament ist ein polysulfatiertes Glykosaminoglykan, das der Gruppe der Chondroitine zugeordnet wird. Das Molekulargewicht des Analogs reicht von 5000 bis 15000. Auf der Basis der vom Hersteller angewandten Tests besitzt das Analog eine Aktiviät von etwa 90 Einheiten pro Milligramm (28).

2.4. Aufbau der Studie

Die Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose bei kombinierter Strahlenbehandlung, die Notwendigkeit einer allgemeinen Prophylaxe und Veränderungen des humoralen Gerinnungssystems, besonders unter dem Aspekt zirkulierenden Fibrins, wurden in einer ersten Studie untersucht.

Hierbei wurden 30 Patienten zufällig einer Testgruppe, die subkutan 2 x 7.500 E Calcium Heparin täglich injiziert erhielten und einer Kontrollgruppe ohne medikamentöse Thromboembolieprophylaxe zugeteilt. Die Patienten wurden über Sinn und Zweck der Studie informiert, ebenso über die Messungen mit dem 125-J Fibrinogentest sowie über den Verlauf der Untersuchung. Eine schriftliche Einverständniserklärung lag vor. Das Konzept der Studie war der Ethikkommission der

Universitätskliniken vorgelegt worden. Die Messungen zum Thrombosenachweis erfolgten an sieben Tagen nach der ersten Radiumeinlage. Dieser Zeitraum von sieben Tagen entspricht der in vielen internationalen Studien angewandten Praxis, da angenommen wird, daß über 95 % der Thrombosen bis zum 7. Tag manifestiert sind (29,30,31). Blut für Gerinnungsanalysen wurde vor dem Behandlungsbeginn und am ersten und siebten Tag nach der Radiumeinlage abgenommen.

Die Thromboseinzidenz unter Calcium Heparin Prophylaxe und die Effizienz des halbsynthetischen Heparinanalogs SSHA zur Thromboseprophylaxe wurden in einer zweiten prospektiven Studie geprüft. 84 Patienten nahmen an der Untersuchung teil und wurden zufällig einer Gruppe, die 2 x 7500 E Calcium Heparin täglich subkutan injiziert erhielt und einer zweiten Gruppe, die 2 x 5000 E SSHA erhielt, zugeordnet.

Die weitere Organisation der Studie entsprach den Bedingungen der ersten Untersuchung, wobei jedoch keine Gerinnungsanalysen erfolgten. Nach Beendigung der siebentägigen Untersuchung wurde jede Patientin aus beiden Gruppen ab dem achten Tag mit der routinemäßigen Thromboseprophylaxe von 2 x 7500 E Calcium Heparin, täglich subkutan injiziert, weiterbehandelt. Eine statistisch vergleichbare Verteilung von Alter, Gewicht und Art der Diagnose war in beiden Studien gegeben.

Im Fall des Auftretens einer klinisch-manifesten Thrombose wurde als Antikoagulantienbehandlung die intravenöse Verabreichung von 30.000 I.E. Heparin (Liquemin)(Fa. Hoffmann-

La Roche AG, Grenzach-Wyhlm) pro 24 Stunden eingeleitet, verbunden mit strenger Bettruhe und dem Tragen von elastischen Strümpfen, sowie weiterer Überwachung.

2.5. Protokollierung

Der Verlauf der Studie wurde über einen für jede Patientin gesondert angelegten Protokollbogen festgehalten, der zusammen mit der Einverständniserklärung dem behandelnden Arzt zugänglich war. Zur Eintragung kamen hierbei außer den Angaben zur Patientin und dem Verlauf der Untersuchung auch Angaben über Zeitpunkt, Art und Dauer der Strahlentherapie, postoperative Thrombose- oder Emboliezeichen, sowie Vermerke über nuklearmedizinische Diagnostik und physikalische Therapie. Auch Risikofaktoren (32,33), die nicht zum Ausschluß aus der Studie führten, wurden vermerkt, zum Beispiel Diabetes, Arteriosklerose, Hypertonie, Hyperlipidämie, Bluttransfusionen, leichte Varikosis sowie Adipositas (34,35), die zur Immobilität der Patientin beitrug (siehe auch Tabelle 2 a-c).

2.6. Schilddrüsenblockierung

Vor Versuchsbeginn wurde die genaue Anamnese in Bezug auf Schilddrüsenerkrankung erhoben. Zur Herabsetzung der Strahlenexposition der Schilddrüse erhielten die Patienten 1,2 g Natriumperchlorat (= 4 ml Irenat, Fa. Tropon, Köln) erstmals 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn und somit vor Applikation von 125-J Fibrinogen. Die Medikation erfolgte

dann weiter in 24-Stunden Abständen und endete mit dem letzten Meßtag. Natriumperchlorat (Irenat) ist ein kompetitiver Hemmstoff des Jodidtransportes in die Schilddrüse und gehört als Jodinationshemmer zur Gruppe der Thyreostatika (36). Die Elimination von Natriumperchlorat dauert einige Wochen; es schützt also zuverlässig vor der Aufnahme von radioaktiv-markiertem Jod in die Schilddrüse.

2.7. Der 125-J Fibrinogentest

Die Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose erfolgte mit dem 125-J Fibrinogentest (37). Der Radiofibrinogentest ist in seiner prospektiven Anwendung eine nicht-invasive und empfindliche Methode zur Frühdiagnostik tiefer Venenthrombosen. Er weist, verglichen mit antegrader Phlebographie, eine Treffsicherheit von über 90 % auf. Von den falschen Resultaten entfallen 2 % auf falsch-positive und 8 % auf falsch-negative Testergebnisse (38). Seine größte Sensivität weist der Radiofibrinogentest im Bereich des Unterschenkels auf (39,40); Werte am Oberschenkel sind aufgrund der Nachbarschaft großer arterieller Gefäße nicht so zuverlässig. Zur Feststellung von Thrombosen der Beckenvenen ist der Radiofibrinogentest nicht geeignet.

Unmittelbar nach Beendigung der ersten Radiumkontaktbehandlung erhielten die Patientinnen 100 µCi heterologes, mit dem Isotop 125-J markiertes Humanfibrinogen (Fa. Amersham, Buchler, Braunschweig). Das intravenös verabreichte radioaktiv markierte Fibrinogen beteiligt sich als Radiofibrin am Aufbau frisch entstehender Thromben.

Die γ-Strahlung der so markierten Thrombosen wird mit einem Szintillationsmeßgerät an der Körperoberfläche nachgewiesen. In der Studie wurde ein tragbares, batteriegetriebenes Szintillationsmeßgerät mit beweglicher Messonde eingesetzt (Gerätetyp: PSR 6, Portable Scaler Ratemeter, Nuclear Enterprises LTD, Edinburgh, UK). Die absolute Präkordialaktivität wurde jeweils über dem vierten Interkostalraum links gemessen und auf 100 % abgeglichen. Es erfolgte dann die Bestimmung der Aktivität über zehn Meßpunkten am Bein als relativer Anteil der Herzaktivität (Abb. 1). Entsprechend der international gebräuchlichen Definition galt eine Thrombose als diagnostisch gesichert, wenn mindestens 24 Stunden eine persistierende Aktivitätsdifferenz von 20 % zwischen zwei benachbarten Messpunkten des gleichen Beines nachweisbar war. Unterschiede von sechs bis acht Prozent sind die Norm. Zur Entleerung der venösen Kapazitätsgefäße wurden die Beine der Patienten vor und während des Meßvorgangs um etwa 15° - 20° angehoben.

2.8. Gerinnungsanalysen

Blutproben (je 10 ml) für Gerinnungsuntersuchungen wurden in 1/10 einer Antikoagulantienlösung vor Behandlungsbeginn und am ersten und siebten Tag nach lokaler Radiumanwendung abgenommen.

Antikoagulans-Lösung:
0,13 M Na-citrat; 0,05 M TES (N-Trishydroxy-methyl-2-aminoäthansulfonsäure); 0,05 M EDTA (Fa. Merck, Darmstadt); 1000 KIE/ml Aprotinin (Trasylol, Fa. Bayer, Leverkusen).

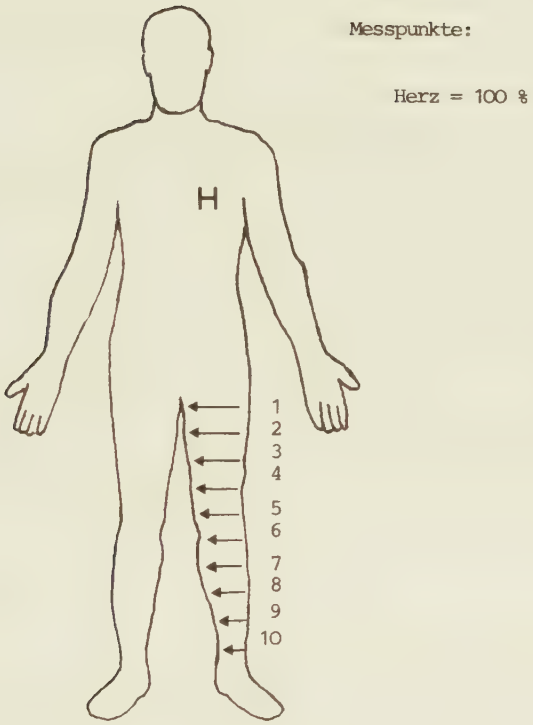

Abb. 1 Darstellung der zehn Meßpunkte im Abstand von etwa acht cm. Das Messgerät PSR6 wird entlang der Innenseite des Beines entsprechend dem Verlauf der tiefen Beinvenen aufgesetzt. Der tiefste Messpunkt liegt hierbei jeweils auf der Innenseite des Unterschenkels oberhalb des Sprunggelenks.

Fibrinogenbestimmung:
Die Bestimmung des Fibrinogenspiegels im Plasma erfolgte in Anlehnung an Blombäck in einer Modifikation von Hafter und Graeff (1976) (41). Die Fibrinogenwerte wurden um die Antikoagulantienverdünnung korregiert.
Lösliche Fibrinmonomerkomplexe:
Lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK) wurden nach β-Alanin-präzipitation von 2 ml Plasma und angeschlossener 4 % Agarose Gelfiltration auf Biogel A 15 (100 - 200 mesh) (Bio-Rad Laboratories, München) bestimmt (41).
Fibrinogenabbauprodukte:
Fibrinogenabbauprodukte (FDP) wurden mit dem Latex-Agglutinationstest (Splitax, Fa. Kabi, Stockholm) bestimmt bei einer unteren Sensitivitätsgrenze von 10 µg/ml.
Antithrombin III:
Antithrombin III (AT III) wurde unter Zuhilfenahme des chromogenen Substrats S-2238 Coatest (Fa. Kabi, Stockholm) gemessen.

2.9. Statistische Bearbeitung

Die Randomisierung der Gruppen erfolgte über die altersbezogene Schichtung der Teilnehmer nach einem vorher ermittelten Altersmeridian. Veränderungen von Gerinnungsparametern wurden durch Varianzanalyse berechnet. Drei Variable gingen in die Analyse ein: Zeit (Unterschiede innerhalb der Gruppe), Gruppe (Unterschiede zwischen den Gruppen) und Wechselwirkung (Interaktion der Parameter Zeit und Gruppe). Die Auswertung der Thromboseinzidenz in den einzelnen Gruppen erfolgte mit Fischers exaktem

Vierfeldertest. Ein p-Wert von 0,05 wurde als signifikant betrachtet.

Die Signifikanzberechnungen und Varianzanalysen wurden im Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (Direktor Prof. Dr. K. Überla) der Universität München durchgeführt.

Zusätzlich wurden die einzelnen Gruppen auf ihre Vergleichbarkeit bezüglich Alter, Gewicht und Diagnose geprüft.

Das Auftreten und die Lokalisation positiver Messungen bei der Summe aller Patienten wurde auf ihren möglichen Aussagewert untersucht (siehe Ergebnisse, sowie Abb. 5,6 und 7).

3.0. Ergebnisse

Teil I der Studie:

Von den dreißig Patienten, die der ersten Studie zugeteilt waren, mußten zwei ausgeschlossen werden. Eine Patientin entwickelte am dritten Tag nach der Radiumeinlage eine Pneumonie und wurde deshalb in eine andere Abteilung verlegt. Die zweite Patientin wollte ihre Behandlung ambulant fortsetzen und mußte deshalb aus der Untersuchung ausscheiden.

Die Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) in der Kontrollgruppe ohne Thromboseprophylaxe war 43 % (6 von 14 Patienten) (Tab. 2 a). Unter der Heparinprophylaxe konnte mit dem 125-J Fibrinogentest keine Thrombose festgestellt werden (P = 0,01) (Tab. 3).

Alle Thrombosen traten primär im Unterschenkelbereich auf. Drei Thrombosen waren beidseitig innerhalb von 48 Stunden nachweisbar, zwei davon dehnten sich nach proximal aus. Drei Thrombosen konnten bereits bei der ersten Messung nachgewiesen werden; fünf von sechs Thrombosen entwickelten sich innerhalb der ersten drei Tage. Zwei Patientinnen zeigten klinische Thrombosezeichen, in der Hauptsache Druckschmerzhaftigkeit, aber auch leichte Konsistenzzunahme und Ödeme. Bei beiden Patientinnen mit klinischen Symptomen war ein positiver Befund sieben Tage lang nachweisbar und die Symptomatik bestand beidseits. Eine Antikoagulantienbehandlung wie vorgesehen (siehe 2.4.) mußte in beiden Fällen eingeleitet werden und führte erst nach Abschluß der 7-tägigen Messperiode zu einem Rückgang der Symptomatik. Von den anderen vier Thrombosen bestanden zwei für weniger

TABELLARISCHE AUFSTELLUNG DER 22 PATIENTINNEN MIT POSITIVEM BEFUND

Tabelle 2 a — 6 Patientinnen der Kontrollgruppe v (n = 14), Teil I der Studie

3 x beidseitiger Befund (BDS)

Name	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Nicht zum Ausschluß führende Risikofaktoren	Dauer u. Tag des Auftretens positiver Befunde	Meßwert-diff.**	Symptomatik und Befund	Diagnose
GR.	58	58	l.V.		+ 70%	● Druckschmerz BDS	Collum II b
SCH.	55	84	l.V.,A.		+ 26%	-	Collum II b
GA.	52	84	A.		+ 21%	-	Collum II b
KR.	64	63	l.V.		+ 22%	-	Collum I b
HU.	68	44	H.		+ 70%	- BDS	Collum III
RÖ.	75	82	H. immobil, A.		+ 30%	● Druckschmerz BDS	Corpus Ca

A. = Adipositas

H. = Hypertonie

l.V. = leichte Varikosis

● = Antikoagulantienbehandlung (Liquemin 30000 i.E.)war erforderlich

** = Jeweils höchster gemessener Wert

	Calcium Heparin s.c. 2 x 7500 i.E./Tag ($n = 14$; $\bar{X} \pm S$)	Kontrolle ($n = 14$; $\bar{X} \pm S$)
Gewicht (Kg)	64.7 ± 9.7	62.6 ± 15.3
Alter (Jahre)	61.9 ± 14.5	62.9 ± 10.2
DIAGNOSE		
Ovarial - Ca.	2	2
Cervix - Ca.	7	9
Corpus - Ca.	5	3
TVT	0	6 (43 %)

Tab. 3 Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen während Radium-Röntgen-Behandlung gynäkologischer Tumoren mit und ohne Heparinprophylaxe. Das mittlere Gewicht und das Alter der Patienten ebenso wie die Zusammensetzung der Diagnosen waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

als 72 Stunden und alle vier Thrombosen bildeten sich nach subkutaner Anwendung von 2 x 7500 I.E. Calcium Heparin zurück, zwei davon allerdings erst nach dem 7. Messtag.
Fibrinogenspiegel waren im Plasma von Patienten mit Thrombosen bereits bei der ersten Blutentnahme vor der Radiumeinlage im Durchschnitt von 306,8 mg % auf 379 mg % erhöht ($p = 0,002$) und ein weiterer Anstieg auf durchschnittliche Fibrinogenwerte von 444 mg % konnte nach der Radiumeinlage gesichert werden ($p = 0,004$) (Abb. 2).
Lösliche Fibrinmonomerkomplexe stiegen bei Thrombosepatienten nach der Radiumeinlage von ursprünglich im Durchschnitt 4,1 % auf durchschnittlich 6,7 % an ($p = 0,01$) (Abb. 3). Patienten mit negativem 125-J Fibrinogentest zeigten keinen Anstieg der löslichen Fibrinmonomerkomplexe ($p = 0,004$). Ein Anstieg von Fibrinogenabbauprodukten war nur bei den Patienten mit klinischer Thrombosesymptomatik nachweisbar. Veränderungen des Antithrombin III Spiegels im Plasma ließen sich nicht zum Auftreten von Thrombosen korrelieren (Abb. 4). Bei der Auswertung der Blutproben konnten in der Gruppe der Patienten mit negativem 125-J Fibrinogentest die Werte von zwei Patienten wegen Entnahmeproblemen bei einer der Blutabnahmen nicht berücksichtigt werden.

Teil II der Studie:

84 Patienten nahmen an der zweiten Studie teil, in der die Effizienz von 2 x 7500 I.E. Calcium Heparin mit der von 2 x 5000 E des halbsynthetischen Heparinanalogs SSHA verglichen wurde. Es wurden keine Blutentnahmen durchgeführt.

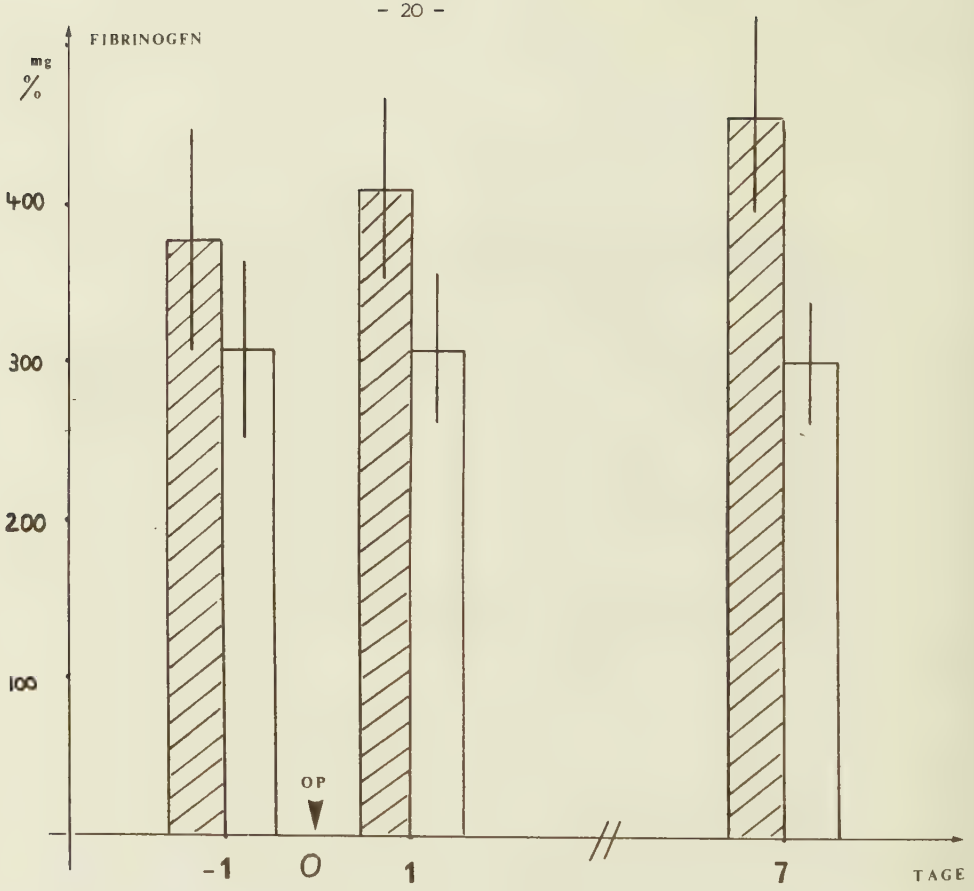

Abb. 2 Fibrinogenkonzentration im Plasma von Patienten mit (schraffierte Säulen) und ohne tiefe Beinvenenthrombose (weiße Säulen) bei Radium-Röntgen-Behandlung gynäkologischer Tumoren.

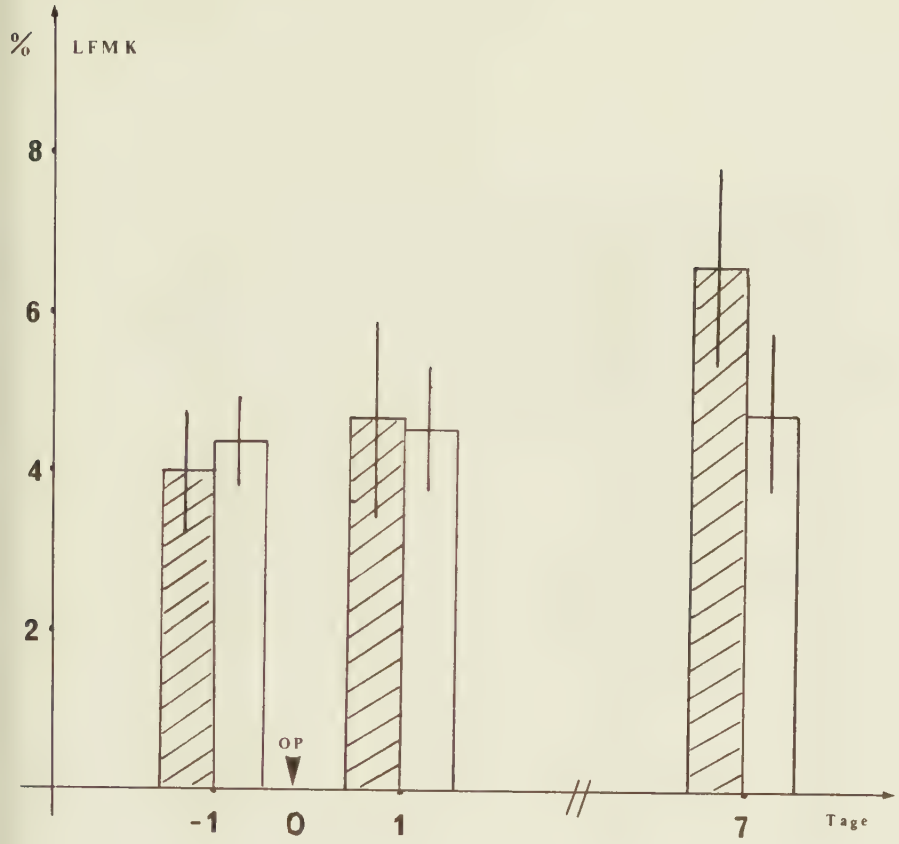

Abb. 3 Lösliche Fibrinmonomerkomplexe im Plasma von Patienten mit (schraffierte Säulen) und ohne tiefe Beinvenenthrombose (weiße Säulen) bei Radium-Röntgen-Behandlung gynäkologischer Tumoren.

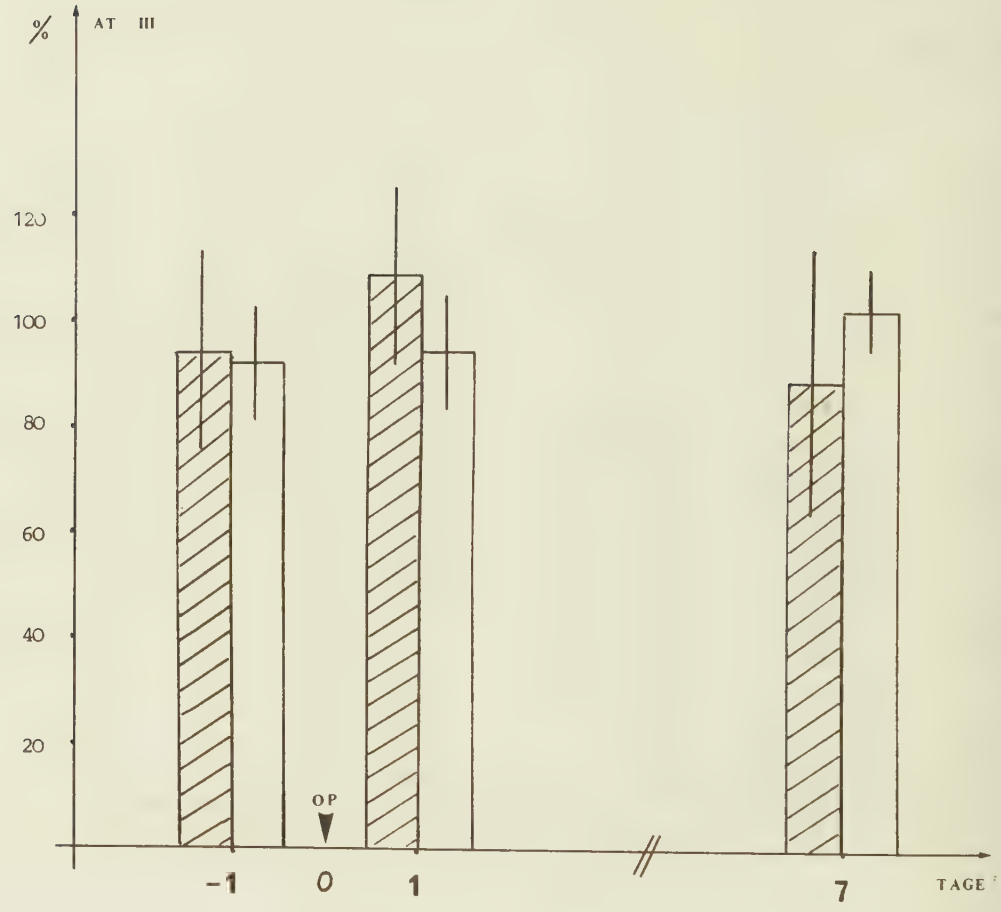

Abb. 4 Antithrombin-III Konzentration im Plasma von Patienten mit (schraffierte Säulen) und ohne tiefe Beinvenenthrombose (weiße Säulen) bei Radium-Röntgen-Behandlung gynäkologischer Tumoren.

Vier Patienten mußten aus der Studie herausgenommen werden. Bei je einer Patientin beider Gruppen traten Blutungen während der Radiumeinlage auf. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Prophylaxe nicht regelrecht vorgenommen und die Messungen mußten vorzeitig abgebrochen werden. In der mit Calcium Heparin behandelten Gruppe traten 15 % tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) auf (6 von 40 Patienten). Das Heparinanalog SSHA senkte die Inzidenz der positiven 125-J Fibrinogenteste auf 25 % (10 von 40 Patienten) (Tab.4). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Die Tabellen 2 b und 2 c verdeutlichen die positiven Befunde der beiden Gruppen. Von den sechs in der mit Calcium-Heparin behandelten Gruppe aufgetretenen Thrombosen zeigten fünf bereits innerhalb der ersten drei Tage einen positiven Befund; bei der mit SSHA-Heparinanalog behandelten Gruppe war dies bei acht von zehn Thrombosen der Fall. Betrachtet man den Verlauf der während Teil II der Studie in beiden Gruppen aufgetretenen Thrombosen gemeinsam, so zeigte sich, daß alle Thrombosen zuerst im Unterschenkelbereich auftraten und nur bei zwei Patienten gleichzeitig auch positive Messungen im Oberschenkelbereich festgestellt wurden. Drei von sechs Patienten der "Calcium-Heparin-Gruppe" und sechs von zehn Patienten der "SSHA-Gruppe" entwickelten tiefe Beinvenenthrombosen beidseits; zwei TVT breiteten sich stark nach proximal aus. Eine Patientin der "Calcium-Heparin-Gruppe" entwickelte eine klinische Symptomatik und oberflächliche Phlebitis. Zwei Patientinnen der "SSHA-Gruppe" zeigten klinische Symptome wie Druckschmerz und Konsistenzvermehrung. Eine dieser beiden Patientinnen mußte aufgrund der Schwere der klinischen Symptomatik einer Antikoagulantienbehandlung unterzogen werden. 14 Thrombosen der insgesamt

	Calcium Heparin s.c. 2 x 7500 i.E./Tag (n = 40; $\bar{x} \pm s$)	Halbsynth. Heparinanalog s.c. 2 x 5000 i.E./Tag (n = 40; $\bar{x} \pm s$)
Gewicht (Kg)	69.7 ± 15.7	68.0 ± 14.3
Alter (Jahre)	68.0 ± 12.2	63.3 ± 10.8
DIAGNOSE		
Ovarial - Ca.	3	3
Cervix - Ca.	18	16
Corpus - Ca.	18	18
Vaginal - Ca.	1	3
TVT	6 (15%)	10 (25%)

Abb. 4 Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen während Radium-Röntgen-Behandlung gynäkologischer Tumoren unter Calcium Heparin bzw. unter der Prophylaxe mit halbsynthetischem Heparinanalog (SSHA). Das mittlere Gewicht und das Alter der Patienten ebenso wie die Zusammensetzung der Diagnosen waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

TABELLARISCHE AUFSTELLUNG DER 22 PATIENTINNEN MIT POSITIVEM BEFUND

Tabelle 2 b

6 Patientinnen der Calcium-Heparin Gruppe (n = 40), Teil II der Studie

Name	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Nicht zum Ausschluß führende Risiko-faktoren	Dauer u. Tag des Auftretens positiver Befunde	Mess-wert-diff.**	3 x beidseitiger Befund (BDS) Symptomatik und Befund	Diagnose
BR.	85	70	l.V., A.		+ 48%	- BDS	Corpus Ca. I
KÜ.	66	100	D., H., A.		+ 45%	- BDS	Corpus Ca.
HOF.	69	68	D.		+ 31%	- BDS	Corpus Ca. III
LE.	60	100	l.V., A.		+ 37%	Phlebitis Druckschmerz	Corpus Ca.
PA.	67	103	l.V., A.		+ 21%	-	Corpus Ca.
SCH.	65	70	l.V.		+ 22%	-	Collum II b

A. = Adipositas

D. = Diabetes

H. = Hypertonie

l.V. = leichte Varikosis

** = Jeweils höchster gemessener Wert

TABELLARISCHE AUFSTELLUNG DER 22 PATIENTINNEN MIT POSITIVEM BEFUND

Tabelle 2 c — 10 Patientinnen der SSHA-Heparinanalog Gruppe (n = 40), Teil II der Studie

6 x beidseitiger Befund (BDS)

Name	Alter (Jahre)	Gewicht (Kg)	Nicht zum Ausschluß führende Risikofaktoren	Dauer u. Tag des Auftretens positiver Befunde	Messwertdiff. **	Symptomatik und Befund	Diagnose
WA.	67	65		. . . . . ■—□	+ 25%	-	Vaginal Ca.
FL.	62	>100	l.V., A.	■———————□	+ 150–330%	● Druckschmerz BDS	Collum II
MÜ.M.	68	70	l.V.	. . ■———————□	+ 39%	- BDS	Corpus Ca
HE.	66	98	l.V., D., H., A.	. . ■□	+ 23%	Umfangsvermehrung BDS	Collum Ca
SCH.	79	80	-	. . . . ■———□	+ 24%	- BDS	Collum III
HA.	75	75	-	■———————□ .	+ 48%	- BDS	Collum II
MÜ.A.	78	65	l.V.	. ■———————□ .	+ 41%	-	Collum Ca.
HÖ.	52	61	-	. . ■———————□	+ 24%	-	Collum Ca.
HO.	67	57	-	■———————□ . .	+ 23%	- BDS	Ovarial Ca.
DeT.	64	89	l.V. , A.	. ■———————□ . .	+ 45%	-	Corpus Ca.

A.= Adipositas
D.= Diabetes
H.= Hypertonie
l.V.= leichte Varikosis

●= Antikoagulantienbehandlung (Liquemin 30000 i.E.) war erforderlich

16 positiven Befunde bildeten sich unter der Fortführung der Prophylaxe zurück, bei acht Patienten bestanden jedoch am siebten Tag noch positive, jedoch abnehmende Befunde.

Faßt man die Ergebnisse aller 22 Patienten mit positiven Befunden aus Teil I und Teil II der Studie zusammen (Tab. 2 a - c) so lassen sich mehrere charakteristische Feststellungen treffen. Die Untersuchung der Lokalisation positiver Messungen am Bein (Abb. 5) zeigt, daß Thrombosen bei allen Patientinnen der untersuchten Gruppe zuerst und fast ausschließlich im Unterschenkelbereich auftraten. Vier Patientinnen (siehe oben) zeigten eine ausgeprägte, sechs Patientinnen zeigten eine geringfügige Ausdehnung der Thrombosen nach proximal. Bei zwei Patientinnen breiteten sich die Unterschenkelthrombosen gleichzeitig auch geringfügig nach distal aus.
Bei sieben Patientinnen konnte bereits innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Beendigung der Radiumtherapie, also bei der ersten vorgenommenen Messung ein positiver Befund erhoben werden (Abb. 6). Alle drei Patientinnen, bei denen eine Antikoagulantienbehandlung erforderlich wurde, gehörten zu dieser Gruppe. Bei zwei Patientinnen wurde erst am 7. Tag der Messung erstmals eine Thrombose diagnostiziert.

Wurde bei einer Patientin einmal ein positiver Befund erhoben, so bestand dieser in 14 von 22 Fällen für vier Tage oder länger fort, obwohl die Thromboseprophylaxe in jedem Fall weitergeführt oder sofort eingesetzt wurde (in der Kontrollgruppe) (siehe auch Abb. 7). So wiesen 13 Patienten auch bei Abschluß der Messung einen positiven Befund auf. Die Thromboseinzidenz zeigte innerhalb der vier Diagnosen der Tumorpatienten keine Bevorzugung irgendeiner Diagnose-

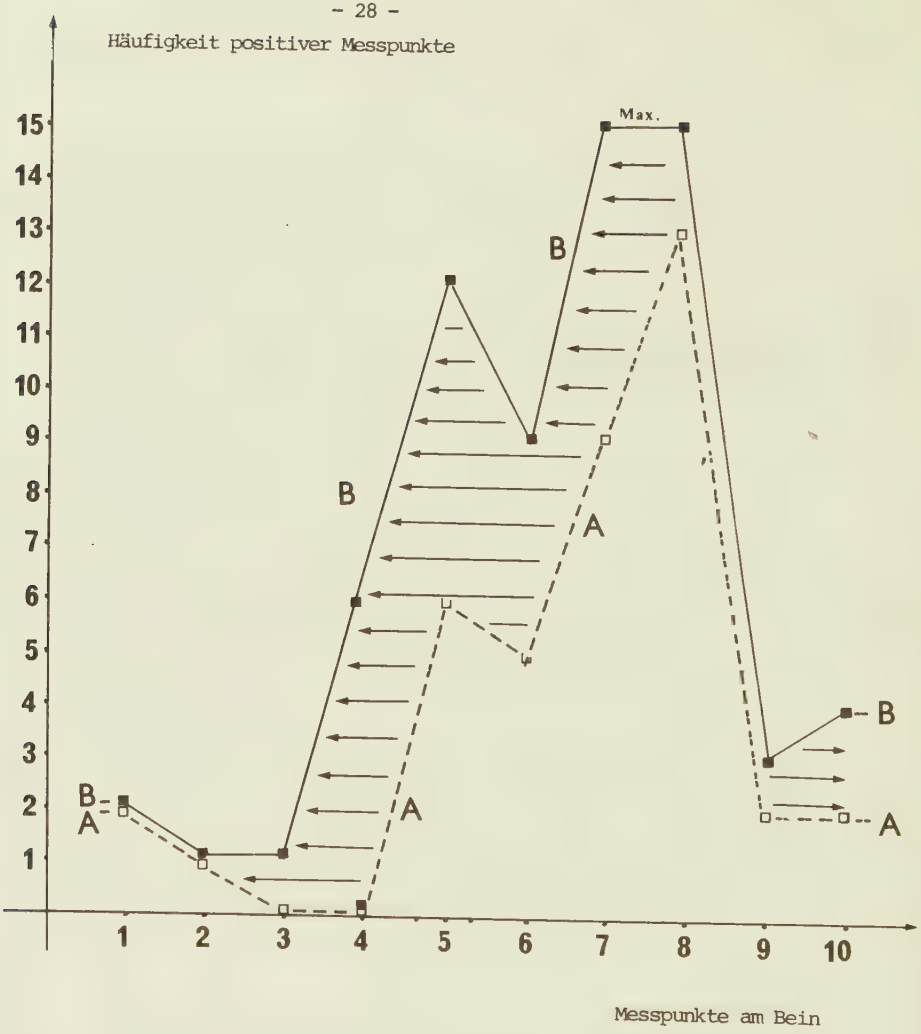

Abb. 5 Häufigkeit der Lokalisation positiver Messungen bei der Summe aller positiven Patienten. (n = 22)
A. Am ersten Tag positive Messungen
B. an den Folgetagen positive Messungen

Haupsächlich betroffene Venen des tiefen Venensystems: Vena poplitea
Vena femoralis
Vena tibialis posterior

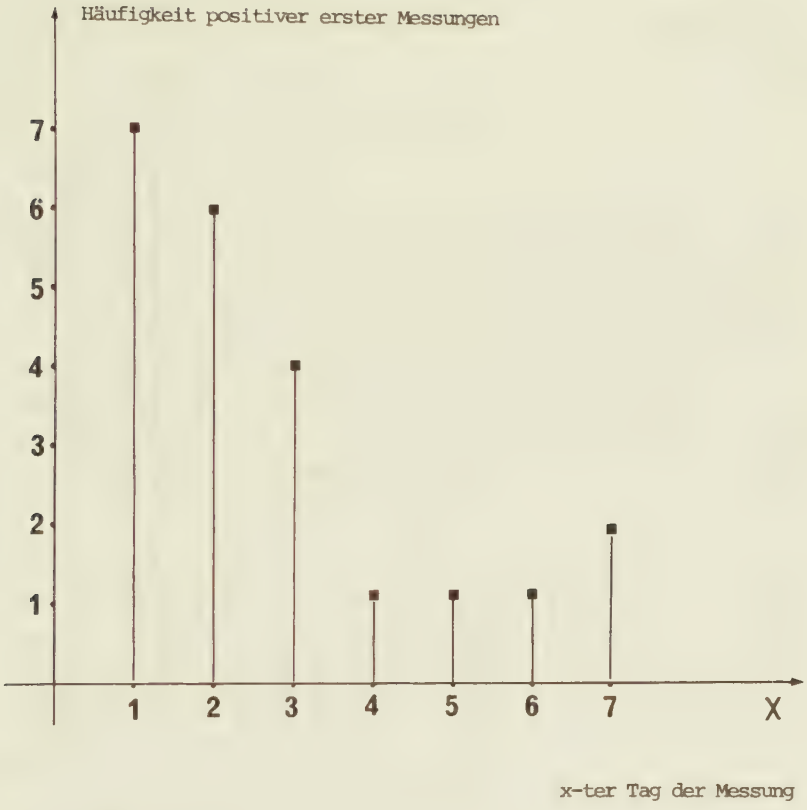

Abb. 6 Tag des Auftretens der ersten positiven Messung (insgesamt 22 positive Patienten)

Kein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des ersten Auftretens positiver Messungen konnte gefunden werden zwischen der mit SSHA-Heparinanalog behandelten und der mit Calcium Heparin behandelten Patientengruppen.

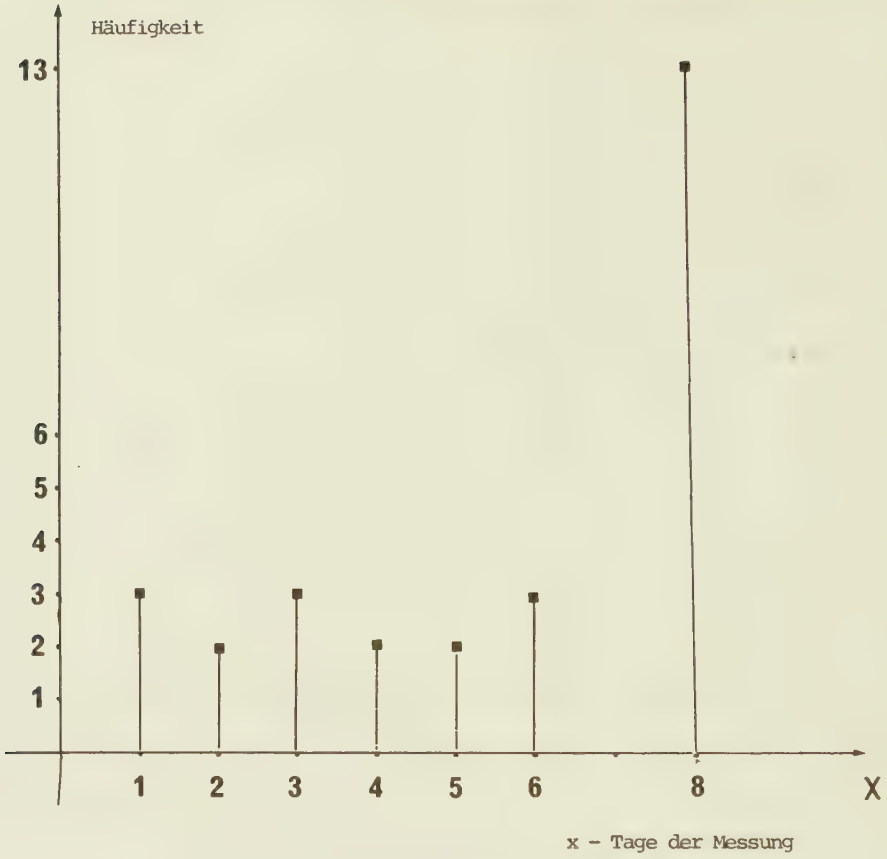

Abb. 7 Fortdauer der Messung positiver Werte nach der ersten positiven Messung in Tagen (Zahl der Patienten n = 22)

8 = Fortdauer positiver Messung nach Abschluss der Kontrollmessungen oder über den gesamten Zeitraum von sieben Tagen.

Bei 13 von 22 Patienten mit gesicherter Venenthrombose ergab sich auch nach dem 7. Tag der Messung trotz teilweisem Rückgang der Messwerte ein fortdauernd positiver Befund.

gruppe.

Beim Auftreten eines positiven Befundes konnte die Schwere der klinischen Symptomatik oder die Ausdehnung des Befundes nicht direkt zur prozentualen Messwertdifferenz des 125-J Fibrinogentests proportional gesetzt werden, auch gab die Höhe des Meßwertes, abgeglichen mit der alsoluten Herzaktivität, keinen Hinweis auf Schwere und Ausdehnung des Befundes. Es mußte also die Messwertdifferenz von 20 % zwischen zwei benachbarten Messpunkten als einziges Kriterium gelten.

Beobachtet wurde, daß trotz der vielen subkutanen Injektionen weder bei der "Calcium-Heparin-Gruppe" noch bei der "SSHA-Gruppe" bemerkenswerte Wundhämatome an den Einstichstellen zu beobachten waren. Auch Blutungen traten nach der Radiumtherapie im Verlauf der Untersuchungen bei keiner der Patientinnen auf.

Auf die orale Verabreichung von Irenat (Na-Perchlorat) reagierten etwa 15 % der Patientinnen mit Übelkeit oder Appetitlosigkeit; die Durchführung der Schilddrüsenblockade erwies sich daher bei Diabetikerinnen und anderen auf Diät angewiesenen Patientinnen teilweise als problematisch.
Die Berechnung des durchschnittlichen Alters und des durchschnittlichen Gewichts der im Teil II der Studie von Thrombosen betroffenen Patienten zeigt, daß Patientinnen mit positivem Befund nicht signifikant, aber dennoch geringfügig (+3,1 Jahre) älter waren als die nicht betroffenen Patientinnen der Studie. Ebenso lag das durchschnittliche Gewicht der betroffenen Patientinnen um etwa 9,5 Kg über

dem Durchschnittsgewicht der gesamten Gruppe (ebenfalls nicht signifikant).

Die Anwendung des 125-J Fibrinogentest erwies sich als unproblematisch und komplikationslos. Die mittlere Hälbwertszeit von jodiertem Human-Fibronogen im Stoffwechsel von ungefähr vier Tagen konnten anhand der präkordialen Aktivitätsmessung bestätigt werden und sie ermöglicht eine aussagekräftige Durchführung der Messungen für die Dauer von etwa zwölf Tagen. Dadurch konnte der Rückgang der Thrombosen auch nach dem siebten und letzten Tag der offiziell vorgesehenen Messperiode verifiziert werden.

Abschließend sei erwähnt, daß im Teil II der Studie bei zwei Patienten nach Beendigung der Messungen Zeichen klinischer Thrombosen auftraten. Bei je einer Patientin aus beiden Gruppen konnten am 9. bzw. 11. Tag nach der Radiumeinlage bei nochmaliger Anwendung des 125-J Fibrinogentests positive Befunde bestätigt werden. Beide Befunde wurden jedoch entsprechend dem vorher festgelegten Auswertungsmodus statistisch nicht berücksichtigt.

4.0. Diskussion

Tumorpatienten in fortgeschrittenem Alter tragen postoperativ das größte Risiko thromboembolischer Komplikationen. Herabgesetzte fibrinolytische Aktivität durch verminderte fibrinolytische Aktivatoren in der Gefäßwand und im Blut wurde bei Patienten mit malignen Erkrankungen beschrieben (42). Eine direkte Zunahme der Thromboseinzidenz in Abhängigkeit vom Alter der Patienten konnte durch Daten der Weltgesundheitsorganisation aus verschiedenen Ländern bestätigt werden (43). Weibliche Patienten sind gegenüber männlichen Patienten ebenfalls von einer höheren Thromboseinzidenz betroffen (44).
Unter der Voraussetzung, daß die Diagnose thromboembolischer Erkrankungen aus ihren klinischen Symptomen gestellt wird, erleiden nach retrospektiven Untersuchungen, Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen während der kombinierten Radium-Röntgenbehandlung zwischen 0,4 und 10 % tiefe Beinvenenthrombosen und etwa 0,1 bis 0,8 % letale Lungenembolien (Joswig und Joswig-Priewe, 1973) (15). Es ist bekannt, daß die klinische Diagnose tiefer Beinvenenthrombosen wegen der hohen Rate falsch positiver und falsch negativer Interpretationen der Thrombosesymptomatik ungenau ist (45). Mit Hilfe des 125-J Fibrinogentests waren bei 43 % der Patienten, die keine Prophylaxe während der kombinierten Radium-Röntgenbehandlung erhielten, tiefe Beinvenenthrombosen während der ersten sieben Behandlungstage nachgewiesen worden. Über die Treffsicherheit des 125-J Fibrinogentests bestehen keine Zweifel, nachdem eine Vielzahl von Autoren eine Korrelation von über 90 % zwischen dem Thrombosenachweis und der Phlebographie feststellten (45,46,47). Browse und Mitarbeiter

und Hör und Mitarbeiter (6,48) zeigten, daß etwa jeder zweite Patient, bei dem postoperativ ein Thrombosenachweis mit dem 125-J Fibrinogentest erfolgte, Störungen der Lungenperfusion aufwies. Der hohe Anteil beidseitiger thrombotischer Verschlüsse und das Auftreten klinischer Symptomatik bei etwa 30 % der untersuchten Patienten deuten an, daß Thrombosen, die während der Strahlentherapie gynäkologischer Karzinome auftraten, bezüglich Ausprägung und klinischer Bedrohlichkeit durchaus mit postoperativ auftretenden Thrombosen verglichen werden können.
Auch für das untersuchte Patientenkollektiv galt die von J. Bonnar und J. Walsh, sowie Stamatakis et al. (49) gemachte Feststellung (29), daß bei 50 - 75 % aller Patienten mit thromboembolischen Komplikationen der thrombotische Prozess in den ersten zwei bis drei Tagen nach der Operation auftritt und daß etwa 90 % der Thrombosen bis zum siebten Tag manifestiert sind. Die Erkenntnis vieler Untersuchungen (50,51), daß die Unterschenkelthrombose bis zu zehnmal so häufig und frühzeitiger als die Oberschenkelthrombose auftritt, wird von den Ergebnissen der Studie voll bestätigt. Die oftmals berichtete auffallende Korrelation zwischen Thromboseinzidenz und der Dauer der Bettlägerigkeit von Patienten (im Fall der Studie entsprechend der Liegezeit der Patienten während der Radiumtherapie) scheint durch die hohe Rate positiver Befunde in der Kontrollgruppe bestätigt zu werden, zumal sich die Thrombosen in der Mehrzahl der Fälle in kurzem zeitlichen Abstand zur Liegezeit entwickelten (52,7).

Als Ursache der gesteigerten Thromboseinzidenz kommen neben der Immobilisierung der Patientinnen die Abfluß-

behinderung des Blutes aus dem Becken durch die straffe Scheidentamponade bei der Radiumeinlage und die massive Freisetzung von Gewebethromboplastin aus zerstörtem Tumorgewebe in Frage (53,54).

Bereits Lister (1863) (55) und später Wessler (56) zeigten, daß die hiermit als Thromboseursache vorgeschlagene Stasis ohne gleichzeitige Hyperkoagulabilität zur Thromboseentwicklung nicht ausreichend wäre.
Als Ausdruck einer thrombininduzierten Hyperkoagulabilität fanden sich erhöhte Spiegel von löslichen Fibrinmonomerkomplexen (LFMK) bei allen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Im Plasma von Patienten mit Thrombosen trat ein zusätzlicher Anstieg der LFMK während des Untersuchungszeitraums auf. Damit können Befunde von Fletcher und Mitarbeitern (57) bestätigt werden, die im Plasma von Patienten mit postoperativen Thrombosen ein Ansteigen der LFMK beschrieben. Der Nachweis erhöhter Fibrinopeptid A Spiegel bei Patienten, die postoperativ einen positiven 125-J Fibrinogentest entwickelten, ist ein Hinweis dafür, daß hauptsächlich Komplexe aus Des-A Fibrin zirkulieren (58).
Ein Ansteigen von Fibrinogenabbauprodukten wurde von einigen Autoren in Zusammenhang mit tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie beschrieben (59,60). Diese Beobachtungen konnten nur bei zwei Patienten mit klinischer Thrombosesymptomatik bestätigt werden.
In Übereinstimmung mit Nagy und Mitarbeitern (61) fanden sich erhöhte Fibrinogenspiegel bei Patienten mit Thrombosen. Der leichte Anstieg während der Behandlung läßt sich statistisch nicht sichern. Hohe Fibrinogenspiegel treten häufig

während der Hyperkoagulabilität verschiedener Ursachen wie Schwangerschaft (62), orale Antikonzeption (63) und postoperativen Zustand auf (64,65).

Die Wechselwirkung von Faktor Xa und AT-III bildet das physiologische Konzept demzufolge während der Hyperkoagulabilität ein Verbrauch von AT-III zu erniedrigten Spiegeln im Plasma führt (66). Angeborener AT-III Mangel bedingt das Auftreten rezidivierender thromboembolischer Erkrankungen (67) und erniedrigte AT-III Spiegel können bei Thrombosepatienten beobachtet werden. Andererseits wurden auch manifeste Thrombosen beschrieben in deren Verlauf normale AT-III Spiegel gemessen wurden (68). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen läßt sich keine Korrelation von AT-III Spiegeln im Plasma und tiefen Beinvenenthrombosen erkennen. Orale Antikoagulantien haben sich wegen der Vielzahl von Kontraindikationen, der Wechselwirkung mit anderen Medikamenten und häufiger Laborkontrollen zur allgemeinen Thromboseprophylaxe nicht durchsetzen können. Auch ist die Wirkung oraler Antikoagulantien nicht unmittelbar postoperativ verfügbar. Wie die vorliegenden Ergebnisse beweisen, ist die Thromboseprophylaxe jedoch gerade dann besonders entscheidend. Niedrig dosiertes Heparin erfüllt hierfür nahezu alle Anforderungen und seine Wirksamkeit bezüglich der Verhinderung postoperativer auftretender thromboembolischer Komplikationen ist gesichert (22). Auch bei Patienten, die wegen gynäkologischer Tumoren eine Radium-Röntgenbehandlung erhielten, bewirkt niedrig dosiertes Heparin eine Senkung der Thromboserate. In Übereinstimmung mit den Richtlinien der Ethikkommisssion wurde die erste Studie auf dem niedrigsten Signifikanzniveau

abgebrochen um das Risiko für die Patienten der Kontrollgruppe so niedrig wie möglich zu halten. Obwohl die Effizienz der Heparinprophylaxe nach den Ergebnissen der ersten Untersuchung gesichert ist, kann man bei der kleinen Testgruppe nichts über das verbleibende Thromboserisiko sagen. In der angeschlossenen zweiten Studie senkte die Prophylaxe mit Calcium Heparin die Thromboseinzidenz auf 15 %, bei 40 untersuchten Patienten. Nach Vorstellungen von Wessler (66) bedingt niedrig dosiertes Heparin eine Verstärkung der Inhibitorwirkung des AT-III gegenüber aktiviertem Faktor X und neutralisiert bei einer Konzentration von 1 µg Inhibitor 32 E aktivierter Faktor X und damit indirekt die Freisetzung von 1.600 E Thrombin. Eine ähnliche Wirkung gegenüber Faktor Xa wird von dem halbsynthetischen Heparinanalog SSHA berichtet (69).

SSHA zeigt in vitro gegenüber Faktor Xa sowohl bei der Prüfung der Gerinnungsaktivität wie bei der Testung mit chromogenem Substrat geringe Aktivität (70). Nach subkutaner Injektion ist jedoch eine ausgeprägte Antifaktor Xa Aktivität bei nur geringer Veränderung der Gesamtgerinnungszeit nachzuweisen. Es wird angenommen, daß eine selektive Antifaktor Xa Aktivität in der Thromboseprophylaxe anzustreben ist, weil dabei die Blutungsneigung nicht wesentlich verstärkt wird. Der Effekt ist bei SSHA stärker als bei vergleichbaren Dosen Heparin (71). Möglicherweise wird dieser Effekt durch eine verstärkte Freisetzung natürlicher Glykosaminglykane (Heparane) von Endothelzellen vermittelt (70). Das Medikament wurde deshalb zur allgemeinen Thromboseprophylaxe empfohlen und seine Effizienz zur Verhinderung postoperativ auftretender thromboembolischer Komplikationen konnte in der allgemeinen Chirurgie gezeigt

werden (Kakkar und Mitarbeiter, 1978). Die Gabe von SSHA senkte die Thromboserate während der Strahlenbehandlung auf 25 %. Der Unterschied ist gegenüber der Heparinprophylaxe nicht signifikant. Unter der Prophylaxe beider Medikamente auftretende Thrombosen dehnten sich seltener nach proximal aus und die klinische Symptomatik war weniger ausgeprägt als bei Thrombosen in der Kontrollgruppe der ersten Studie.

Zusammengefaßt zeigen die vorliegenden Untersuchungen, daß die Radium-Röntgentherapie gynäkologischer Tumoren offensichtlich ein erhebliches Thromboserisiko beinhaltet. Im Plasma aller Patienten sind Zeichen der Hyperkoagulabilität nachweisbar. Da die Beschreibung des präthrombotischen Zustands lediglich im statistischen Sinn das Thromboserisiko widerspiegelt, und die individuelle Thrombosegefährdung nicht vorhersehbar ist, muß eine allgemeine Prophylaxe gefährdeter Patienten erfolgen. Die zweimalige subkutane Injektion von 7.500 E Calcium Heparin senkt die Thromboseinzidenz und wird zur allgemeinen Thromboseprophylaxe bei der Strahlenbehandlung gynäkologischer Malignome empfohlen. Es ist von besonderer Bedeutung, daß die Prophylaxe während der gesamten Behandlung und nicht nur während der Radiumeinlage erfolgt. Die Wichtigkeit der andauernden Prophylaxe wird auch durch das Auftreten zweier Thrombosen am neunten und elften Tag nach Radiumtherapie bestätigt.

SSHA senkt die Thromboseinzidenz ebenfalls und bei seiner Anwendung traten keine Nebenwirkungen auf. Insbesondere Blutungen oder Wundhämatome konnten zu keinem Zeitpunkt nach der Radiumtherapie beobachtet werden. Die Ergebnisse waren diesbezüglich mit den Beobachtungen bei der Heparin-

prophylaxe vergleichbar.
Weiterführende Untersuchungen sollten Aufschluß darüber geben, ob sich durch eine Erhöhung der SSHA-Dosis die Effizienz der Prophylaxe weiter verbessern läßt.

5.0. Zusammenfassung

Die Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen und die Effizienz einer allgemeinen Thromboseprophylaxe bei gynäkologischen Tumorpatienten unter kombinierter Strahlenbehandlung wurde in zwei prospektiven kontrollierten Studien untersucht.
In der Kontrollgruppe der ersten Studie war die Thrombose-inzidenz ohne Prophylaxe 43 % (n = 14; 6 TVT). Unter Calcium Heparin (2 x 7500 E/d) waren keine Thrombosen mit dem 125-J Fibrinogentest nachweisbar (n = 14/TVT). Lösliche Fibrinogenmonomerkomplexe stiegen im Plasma von Thrombosepatienten als Ausdruck der Hyperkoagulabilität an. Der Fibrinogenspiegel war im Vergleich zu Patienten mit negativem Thrombosenachweis erhöht. Die Bestimmung des Antithrombin III-Gehalts ergab keine Korrelation zum Thrombosenachweis.
In einer zweiten Studie wurde die Effizienz der Thromboseprophylaxe von Calcium Heparin (2 x 7500 E/d) mit der eines halbsynthetischen Heparinanalogs (SSHA) (2 x 5000 E/d) verglichen. Während Calcium Heparin die Inzidenz tiefer Beinvenenthrombosen auf 15 % (n = 40; 6 TVT) senkte, traten in der SSHA-Gruppe 25 % (n = 40; 10 TVT) auf. Der Unterschied war nicht signifikant. Blutungen zwangen in beiden Gruppen je einmal zum Abbruch der Prophylaxe. Thrombosen entwickelten sich fast ausschließlich im Unterschenkelbereich und zeigten deutliche Neigungen zur Ausbreitung nach proximal.
Die Untersuchungen zeigen, daß die Strahlenbehandlung gynäkologischer Malignome ein erhebliches Thromboserisiko beinhaltet. Calcium Heparin und halbsynthetisches Heparinanalog senken in niedrig dosierter Anwendung die Thrombose-

rate. Die Dosierung des Heparinanalogs sollte jedoch der von Calcium Heparin angeglichen werden.

6.0. Literaturverzeichnis

1. Virchow, R. — Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen. Beitr. Exp. de. Pathologie u. Physiologie 2:21, 1846

2. Virchow, R. — Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Meidinger Sohn u. Comp., Frankfurt 1856

3. Genton, E.; Turpie, A. — Venous Thromboembolism Assosiated With Gynecologic Surgery Clinical Obstetrics and Gynecology Vol. 23, No. 1, März 1980, 209-241

4. Coon, W.W.; Coller, F.A. — Clinicopathologic correlation in thromboembolism, Surg. Gynecol. Obstet. 109: 259-269, 1959

5. Davies, G.C.; Salzmann, E.W. — The Pathogenesis of Deep Vein Thrombosis In: "Venous Problems", von Bergan, J.J.; Yao, J.S.T. Yearbook Medical Publishers, 1978, Chicago

6. Browse, N.L.
Clemenson, G.
Croft, D.N.
Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism.
British Medical Journal 1: 603-604
1974

7. HUME, M.
Sevitt, S.
Thomas, D.P.
Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism, Cambride, Harvard University Press, S. 1, 1970

8. Kakkar, V.V.
Flanc, C.
Howe, C.T. et al.
Natural history of postoperative deep vein thrombosis.
Lancet 2: 230-233, 1969

9. Ballard, R.M.et al.
Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery
I. Obstet, Gynec. Brit. C.wealth, V. 80, 469, 1973

10. Bonnar, J.
Thromboembolism in obstetric and gynaecological patients.
In: Thromboembolism, hrsg. von A.N. Nicolaides. Medical and Technical Publ. Co. Ltd., Lancaster (1975)

11. Walsh, J.J.
Bonnar, J.
Wright, F.W.
A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen, phlebography and lung scanning.
J. Obstet. Gynaecol. of the British Commonwealth 81: 311, 1974

12. Clayton, J.K.
Anderson,J.A.
Mc Nicol, G.P.
Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients.
British Medical Journal 2:402,1978

13. Graeff, H.
v. Hugo, R.
Hafter, R.
Evaluation of hypercoagulability and intravascular coagulation by estimation and characterization of soluble fibrin monomer complexes (SFMC's).
In: Progress in chemical fibrinobysis and thrombolysis, Vol. 3, (Hrsg.) von J.F. Davidson, R.M. Rowan, M.M. Samama, P.C. Desnoyers, Raven Press, New York (1978)

14. Junge, W.D.
Wittenburg, U.
Thromboembolien bei gynäkologischen Operationen und bei gynäkologischer Strahlentherapie.
Zentralblatt f. Gynäkologie 94 233-239, (1972)

15. Joswig, E.H.
Joswig-Priewe, H.
Thromboembolieprophylaxe bei der Radiumtherapie des Kollum-Karzinoms
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 33 (1973), 988-993

16. Gruber, U.F.
Thromboembolieprophylaxe
Therapiewoche 29 (1979) 5:636-639, Basel

17. Williams, H.T. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin
Lancet, 30. Oct. 1971, S.950-952

18. Kakkar, V.V. et al. Efficacy of low doses heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery
Lancet, 15. Juli 1972, S. 101-106

19. Nicolaides, A.N. et al. Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery
Lancet, 28. Oktober 1972, S.890-893

20. Negus, D. et al. Ultra-low-dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis
Lancet, 26. April 1980, S.891-894

21. Ries, J.
Ludwig, H.
Appel, W. Antikoagulantien bei der Strahlenbehandlung weiblicher Genetialkarzinome
Med. Welt Nr. 38, 2042-2047, 9/1968

22. Kakkar, V.V. et al Prevention of fatal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin.
Lancet, 1975, 2, 45-51

23. Johnson, E.A.
Mulloy, B. The molecular range of mucosal haparin preparations
Carb. Res. 51, 119-127, 1976

24. Kakkar, V.V. et al — Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis Lancet, 1971, 2, 669-671

25, Van Vroonhoven, T.J.M.V. et al — Low dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants in the prevention of post-operative deep-venous thrombosis. Lancet, 1974, 1, 375-378

26. Seglias, J.; Gruber,U.F. — Dosage in Low-Dose Heparin Prophylaxis Haemostasis 8: 361-372, 1979

27. Gordon-Smith I.C. et al — Controlled trial of two regimens of subcutaneous Heparin in prevention of postoperative Deep-Vein Thrombosis Lancet, 1972, 27. Mai, 1133-1135

28. Kakkar, V.V. et al — A comparative study of low doses of heparin and a heparin analogue in the prevention of postoperaive deep vein thrombosis. Thrombosis Research Vol. 13, 111-122, 1978

29. Bonnar, J. Walsh, J. — Prevention of thrombosis after pelvic surgery by British Dextran 70 Lancet, 18. März 1972, 614-616

30. Kakkar, V.V.
Fibrinogen Uptake Test for Detection of Deep Vein Thrombosis - A Review of Current Practice
Sem. Nucl. Med. Vol. 7, No. 3, 229-244, 1977

31. Bernstein, K.
Klunsten, U. et al.
Incidence of Thrombosis after Gynecologic Surgery Evaluated by an Improved 125 J-Fibrinogen Uptake Test.
Angiology 31, 1980, 606-612

32. Nicolaides, A.N.
Irving, D.
Clinical Factors and the Risk of Deep Venous Thrombosis
In: Thromboembolism, A.N. Nicolaides; Baltimore, University Park Press, 1975, S. 194 ff.

33. Coon, W.W.
Epidemiology of Venous Thromboembolism
Annals of Surgery Vol. 186, 1977, 149-164

34. Coon, W.W.
Coller,F.A.
Some Epidemiologic Considerations of Thromboembolism
Surg. Gynecol. Obstet.109: 487,1959

35. Coon, W.W.
Rish Factors in Pulmonary Embolism
Surg. Gynecol. Obstet. 143:385, 1976

36. FORTH. W. Pharmakologie und Toxikologie
2. Auflage, Bibliographisches Institut,
Mannheim 1977, S. 353-356

37. Jung, W. et al. Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer tiefer Venenthrombosen.
Schweizer med. Wochenschrift 105, 391-398, 1975

38. Müller-Brand,J. et al. Tendenzen in der nuklearmedizinischen Thrombosediagnostik
Schweizer med. Wochenschrift 106, 78-81, 1976

39. Turpie, A.G.G.
Hirsh, J. Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Guide to Detection and Prevention
Hospital Medicine, January 1980, 32-47

40. Le Moine, J.R.
Moser, K.M. Leg Scanning With Radioisotope-Labeled Fibrinogen in Patiens Undergoing Hip Surgery
The Journal of the American Medical Association, Vol. 243, No. 20, 23. Mai 1980

41. Hafter, R.
Graeff, H.
Estimation of soluble fibrin monomer complexes by agarose gel filtration.
In: Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis, Vol.2, Hrsg. von J.F. Davidson, M.M. Samama, P.C. Desnoyers, Raven Press, New York (1976)

42. Rennie, J.A.N.
Ogston, D.
Fibrinolytic activity in malignant disease
J. Clin. Path. 28: 872-874, 1975

43. Fejfar, Z.
Badger, D.
Crais, M.
Epidemiological Aspects of Thrombosis and Vascular Disease.
Throm. Diath. Haemorrh., suppl. 21:5, 1966

44. Coon, W.W.
Willis, P.W. et al.
Venous Thromboembolism and Other Venous Disease in the Tecumseh Community Health Study.
Circulation, 48: 839, 1973

45. Kakkar, V.V.
The diagnosis of deep vein thrombosis using the 125-J-fibrinogen-test.
Arch. Surg. 104: 152 (1972)

46. Flanc, C.
Kakkar, V.V.
Clarke, M.B.
The detection of venous thrombosis
of the legs using 125-J-labelled
fibrinogen.
British Journal of Surgery 55:742
(1968)

47. Hirsh, J.
Gallus, A.S.
Cade, J.F.
Diagnosis of thrombosis evaluation
of 125-J-fibrinogen scanning and
blood test.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 32:11
(1974)

48. Hör, G.
Buttermann, G.
Theisinger, W.
Pabst, H.W.
Prevention of postoperative thromb
embolism by various treatments.
Controlled clinical trial in 632
patiens using 125-J-Fibrinogen-
uptake-test and lung-perfusion-
scaus in patients with deep venous
thrombosis.
Europ. J. nucl. Med. I: 197 (1977)

49. Stamatakis, J.D.
Kakkar, V.V.
Lawrence, D.
Bentley, P.G.
The origin of thrombi in the deep
veins of the lower limb:
A venographic study.
British Journal of Surgery, 65:
449-451, (1978)

50. Hunter, W.C.
Krygier, J.J.
Kennedy, J.C.
Etiology and prevention of throm-
bosis of the deep leg veins.
A study of 400 cases.
Surgery 17: 178-190 (1945)

51. Neumann, R.
Ursprungszentren und Entwicklungsformen der Bein-Thrombose.
Virchows Arch. Pathol. Anat. 301: 708-735 (1938)

52. Gibbs, N.M.
Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bedrest.
Brit. J. Surg. 45: 209-236, 1957

53. Ludwig, H.
Antikoagulantien beim fortgeschrittenen Karzinom
Gynäkologe 7: 204 (1974)

54. Schander, K.
Etzel, F.
Zur Problematik der Antikoagulantienbehandlung bei der Bestrahlung des Carcinoma colli uteri.
In: Strahlen, Blutgerinnung und Hämostase, hrsg. von R. Marx, H.A. Thies, F.K. Schattauer Stuttgart, (1974)

55. Lister, J.
On the coagulation of the blood.
Proceedings of the Royal Society, 12: 580-611, (1863)

56. Wessler, S.
Stasis, hypercoagulability and thrombosis.
Federation Proceedings, Vol. 22, No. 6, (1963)

57. Fletcher, A.P,
Alkjaersig, N.K.
Gel chromatography of fibrinogen in the diagnosis of prethrombotic states.
In: Haemostasis and thrombosis,
Hrsg. von G.G. Neri Serneri, C.R.M. Prentice,
Academic Press, New York (1979)

58. Nossel, H.L.
Fibrinogenproteolysis and deep veno thrombosis (DVT)
Thrombos. Haemostasis 42:345 (1979)

59. Ruckley, C.V. et al
Serum fibrin/fibrinogen degradation products associated with post-operative pulmonary embolism and venous thrombosis.
British Medical Journal 4: 395 (1970)

60. Wood, E.H.
Prentice, C.R.M.
Mc. Nicol, G.P.
Association of fibrinogen fibrin related antigen (FR-antigen) with postoperative deep vein thrombosis and systemic complications.
Lancet I: 166 (1972)

61. Nagy, J.
Krommer, K.
Gati, I.
Keller, G.
Die Untersuchung der Blutgerinnung bei der Strahlenbehandlung maligner gynäkologischer Tumoren.
Geburtshilfe 172: 241 (1970)

62. Graeff, H.
Wiedemann, A.
v. Hugo, R.
Hafter, R.
Amount and distribution pattern of soluble fibrin monomer complexes during the early puerperium.
Am. J. Obstet. Gynec. 124 (1976) 21

63. Graeff, H.
Battis, P.
Hafter, R.
Zander, J.
Evaluation of hypercoagulability in users of oral contraceptives.
Klin. Wochenschrift 55 (1977) 175.

64. Fossard, D.P. et al
Fibrinolytic activity and post-operative deep vein thrombosis.
Lancet I (1974) 9

65. v. Hugo, R. et al
Postoperative Thromboembolieprophylaxe in der Gynäkologie.
In: Klinische und ambulante Anwendung klassischer Antikoagulantien,
hrsg. von R. Marx, H.A. Thies,
F.K. Schattauer, Stuttgart (1977)

66. Wessler, S.
Biochemical rationale for low-dose heparin in deep venous thrombosis.
In: Prophylactic therapy of deep vein thrombosis and pulmonary embolism,
hrsg. von J. Fratantoni, S. Wessler,
DHEW Publikation No. (NIH) (1976)

67. Egeberg, O. — Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thrombos, Diathes. haemorrh. 13 (1965) 516.

68. Odegard, O.R.; Abildgaard, U. — Antithrombin III: Critical review of the assay methods. Haemostasis 7 (1978)

69. Thomas, D.P.; Lane, D.A.; Michalski, R.; Johnson, E.A.; Kakkar, V.V. — A heparin analogue with specific actions on the Antithrombin III. Lancet I (1977) 120.

70. Thomas, D.P.; Merton, R.E.; Barrowcliffe, T.W.; Mulloy, B.; Johnson, E.A. — Anti-Factor Xa activity of heparin sulphate. Thrombos, Res. 14 (1979) 501

71. Lane, D.A.; Michalski, R.; Vanross, M.E.; Kakkar, V.V. — Comparison of heparin and a semi-synthetic heparin analogue A 73025. I. Kinetics of clearance from the circulation of man following intravenous injection. Brit. J. Haematol. 37 (1977) 239.

L e b e n s l a u f

Ich, Klaus Friedrich Hiller, wurde am 22. November 1954 als Sohn des Dr. Friedrich Hiller, Arzt für Allgemeinmedizin und seiner Frau Irmengard, geborene Walter, inMünchen als erstes von zwei Kindern geboren.

Vier Jahre lang besuchte ich die Grundschule in München und anschließend acht Jahre lang das Rupprecht-Gymnasium in München, wo ich mit ministerieller Genehmigung eine Klasse übersprang. Am 8. Juni 1973 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Anschließend verbrachte ich ein Jahr, von Juni 1973 bis Mai 1974, an der Universität von Toronto in Ontario, Kanada. Dort begann ich nach mehrmonatigem Sprachunterricht das Studium vorklinischer Fächer der Humanmedizin.

Am 8. Mai 1974 nahm ich an der Ludwig-Maximilians- Universität München das Studium der Humanmedizin auf, bestand nach drei Semestern und Anerkennung eines Auslandssemesters am 26. August 1975 die Ärztliche Vorprüfung, am 31. März 1977 den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, am 15. März 1979 den II. Teil der Ärztlichen Prüfung und am 28. April 1980 den III. Teil der Ärztlichen Prüfung.

1975 und 1976 hospitierte und famulierte ich in der Universitäts-Poliklinik München, im Bayerischen Herzzentrum und in der I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München bei Herrn Prof. Dr. Blömer. Meine Pflichtfamulaturen absolvierte ich am Gesundheitsamt der Stadt München und in der Betriebsärztlichen Dienststelle der Firma M A N .

Im Fachbereich der Gynäkologie und Geburtshilfe hospitierte ich an der I. Universitäts-Frauenklinik in München und in einer fachärztlichen Praxis. Im Rahmen des Praktischen Jahres war ich im frei gewählten Fach vom 16. April bis 5. August 1979 an der I. Universitäts-Frauenklinik in München tätig. Anschließend leistete ich den internistischen Teil des Praktischen Jahres an der Medizinischen Poliklinik der Universität München und den chirurgischen Teil an der Chirurgischen Klinik der Universität München ab. Ich beendete das Praktische Jahr am 23. März 1980 und schloß mein Studium mit dem III. Teil der Ärztlichen Prüfung am 28. April 1980 ab.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 13. Juni 1980 .

Die Promotionsarbeit beendete ich nach 2 jähriger klinischer Tätigkeit ebenfalls im Jahre 1980 .

Von Juli 1980 bis Juni 1981 arbeite ich in der medizinischen Thromboseforschung am "National Institute for Biological Standards and Control" bei Dr. D.P.Thomas in London, Großbritannien.

München, den 20.3.1981